



# ¿Qué es el aparato de Golgi, y por qué estamos preguntando?\*

¿No todos sabemos lo que es el aparato de Golgi?

Sí y no. El aparato de Golgi (o Golgi para los amigos) fue bautizado por Camilo Golgi (Recuadro 1), quien en 1888 informó por primera vez sobre una estructura reticular presente en el citoplasma de muchos tipos de células y que encontró por tinción con cromato de plata. La historia que la mayoría de la gente probablemente conoce, surgió con el advenimiento de la microscopía electrónica más de medio siglo después, cuando la estructura se reveló como un conjunto de vesículas aplanadas o cisternas, que están típicamente dispuestos en una pila (Figura 1). Estudios de marcaje reportados luego condujeron al dogma actual de que el aparato de Golgi es la organela a través de la cual pasan las proteínas secretoras y de membrana recién sintetizadas, desde el retículo endoplasmático (RE) a la membrana plasmática. Esta constituye la imagen clásica de esta organela que elabora y edita las estructuras de glicanos genéricos que se unen a las proteínas en el retículo endoplasmático.

por Sean Munro

Traducción y adaptación:  
María Teresa Ferrero de Roqué  
Pablo Adrián Otero

Todo esto suena muy sencillo, entonces... ¿cuál es el misterio?

Pues bien, en primer lugar, este sistema de endomembranas no es siempre como fue descrito originalmente. La estructura que Camilo Golgi observó por primera vez era un típico aparato de Golgi de mamíferos, con cisternas individuales que estaban vinculadas y dispuestas alrededor del centro de organización de microtúbulos cerca del núcleo. Sin embargo, en algunos tipos de células - por ejemplo del músculo - y en la mayoría de invertebrados y plantas, está formado por cientos de pilas individuales dispersas en el citosol. Es más, algunas especies carecen por completo de la clásica pila de cisternas, lo que condujo a la creencia de que algunas especies de hongos - en particular - no tenían aparato de Golgi y a la sugerencia de que habría surgido una sola vez después de los primeros eucariotas. Sin embargo, ahora sabemos que en estos hongos las cisternas del Golgi están presentes, pero la mayoría del tiempo están separadas. En casos más extremos, como en el caso de los microsporidios, esta organela no es más que un racimo de tubos y vesículas. La opinión actual es que todas las células eucariotas tienen aparato de Golgi de algún tipo, por lo que fue una característica del último ancestro común eucariota.

(\*) Este artículo es una traducción y adaptación del artículo: What is the Golgi apparatus, and why are we asking? Autor Sean Munro, publicado en *BMC Biology* 2011, 9:63- Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/9/63>

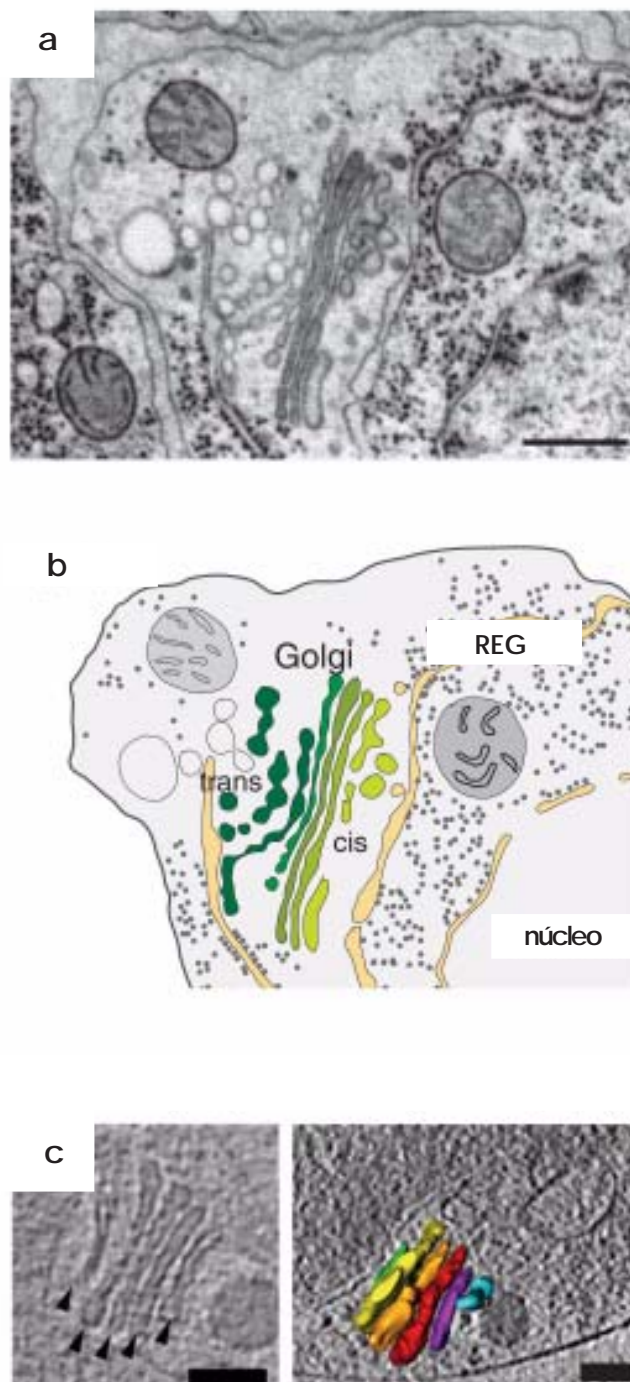
¿Estas diferencias estructurales significan que el aparato de Golgi tiene distintas funciones en diferentes células?

Sí y no. A pesar de que varía mucho en tamaño y forma, el aparato de Golgi realiza algunas funciones que son, casi con toda seguridad, compartidas por todas las células y las especies. Todos los eucariotas hacen sus proteínas de secreción y de membrana en el retículo endoplasmático (RE), y requieren de algún mecanismo para la distribución de estas a diferentes destinos dentro de la célula o fuera de ella. Una de las funciones clave de este aparato es la clasificación de todo este tráfico post-RE (Figura 2a). Las proteínas que emigran del RE con diferentes destinos, lo hacen en vesículas (recubiertas con una proteína especializada llamada COPII), que se fusionan unas con otras y con la primera cisterna del aparato de Golgi. Las proteínas residentes del RE se reciclan y retornan en vesículas revestidas con proteínas tipo COPI, mientras que el resto salen por el lado opuesto, o *trans*.

Estos productos proteicos deben ser clasificados para ser transportados a diferentes destinos. Las proteínas de secreción y las de la superficie celular son transportadas a la membrana plasmática, mientras que las lisosomales son incluidas en endosomas que maduran y posteriormente, se fusionan con los lisosomas. Todo este tráfico depende de receptores especializados y de una maquinaria de tráfico que recicla y devuelve proteínas, probablemente en la cisterna *trans*.

¿Así que las membranas del Golgi no tienen todas el mismo aspecto, pero todas hacen lo mismo?

No exactamente lo mismo, no. Todas las células requieren que esta organela proporcione la ruta de tráfico desde el RE al resto de la célula, pero hay que destacar que también realiza funciones diferentes en los distintos tipos de células. En primer lugar, algunas células secretoras producen estructuras especializadas, tales como los gránulos del páncreas que contienen insulina, y éstos también se forman en el aparato de Golgi (Figura 2a). En segundo lugar, añade modificaciones post-traduccionales a las proteínas que viajan a través del retículo endoplasmático. La más prominente de estas actividades es el recorte y ampliación de las estructuras básicas de glicano que se agregan en el RE (Figura 2b). Las estructuras de glicano unidas varían entre los tipos de células y las especies y son sintetizadas por enzimas residentes del aparato de Golgi y que a menudo están dispuestas en los sacos en el orden en el que actúan. La diversidad de glicosilación se ilustra con los grupos sanguíneos humanos, que surgen a partir de diferentes alelos de una misma glicosiltransferasa del Golgi. En algunas células largos polímeros de glicanos son unidos, además de tener esta organela un papel importante en la biosíntesis de proteoglicanos en los animales y de pectinas en las plantas. Otras modificaciones incluyen la sulfatación, fosforilación y proteólisis; y todas las enzimas implicadas en estos procesos son proteínas integrales de membrana. Esto es sorprendentemente diferente del retículo



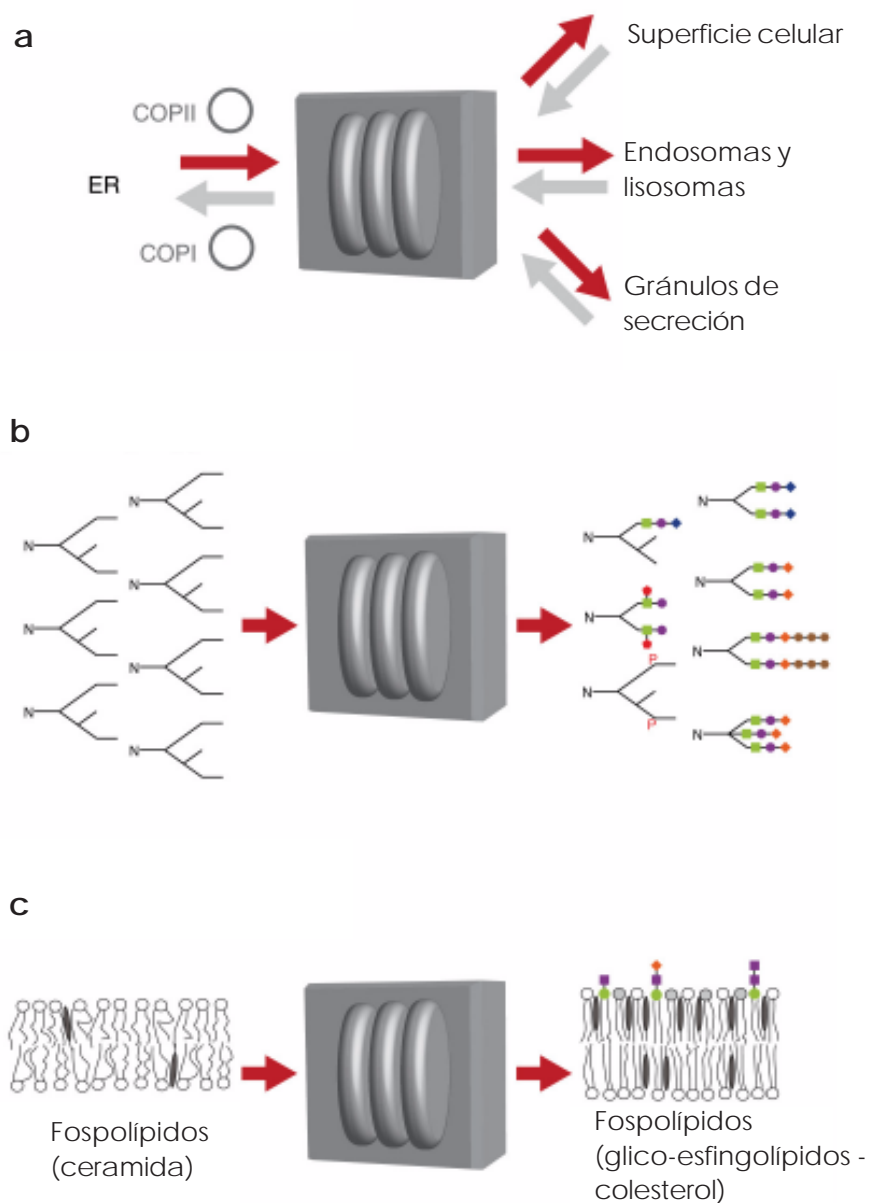
**Figura 1.** Arriba: Como luce el clásico aparato de Golgi. **a)** Microfotografía electrónica de una sección a través de una típica célula animal. El aparato de Golgi es una pila de cisternas (o sacos) dispuesta a partir de la cara cis (verde claro) hasta la cara trans (verde oscuro). Nótese los puntos de contacto entre las cisternas trans y el retículo endoplasmático (células de *Caenorhabditis elegans*, barra de escala = 500 nm). **b)** Dibujo esquemático de la micrografía electrónica superior, con las estructuras importantes etiquetados: el cis-Golgi es de color verde pálido y verde oscuro el trans-Golgi. **c)** Aparato de Golgi de la alga verde unicelular *Ostreococcus tauri* fotografiada por criotomografía electrónica. La muestra se congela en lugar de ser fijada por lo que representa una de las primeras imágenes de aparato de Golgi nativo. Izquierda: un solo corte obtenido mediante reconstrucción tridimensional. Derecha: el aparato de Golgi resaltado: las cisternas están coloreadas de púrpura, rojo, dorado, amarillo y verde (de cis a trans); y en celeste el retículo endoplasmático. Barras de escala = 100 nm.

endoplasmático, donde muchas de las proteínas residentes son solubles en el lumen, y esto puede dar cuenta de una especialización morfológica de sus membranas; es posible que la forma aplanada de las cisternas refleje la necesidad de mantener la carga de proteínas solubles cerca de la «alfombra catalizadora» de las enzimas de sus membranas y de esta forma se les apliquen las modificaciones adecuadas. Esta organela está también involucrada en el metabolismo lipídico (Figura 2c). En particular, el aparato de Golgi contiene enzimas que convierten la ceramida, sintetizada en el retículo endoplasmático, en esfingolípidos. En los mamíferos la esfingomielina y los glicoesfingolípidos son componentes abundantes de la membrana plasmática. Estos lípidos tienen la capacidad de combinarse con el colesterol para formar dominios, lo que ha llevado a la sugerencia de que podrían contribuir a la clasificación de proteínas en este aparato. Se señaló hace años que el golgi es capaz de dirigir los esfingolípidos en la membrana plasmática en lugar de que vuelvan

al RE y es tentador especular que esta remodelación de la bicapa lipídica puede ser su función primordial.

Aparte de las cuestiones evolutivas y morfológicas, todo esto suena muy bien establecido, ¿cuáles serían los problemas?

¿Por dónde empiezo? Quizás el problema más reciente, y uno de los más controvertidos, es la «evitación» de este sistema de endomembranas. La visión clásica es que todo el tráfico de proteínas desde el RE se dirige a través del aparato de Golgi. Pero un par de trabajos recientes han afirmado que algunas proteínas de la membrana pueden pasarlo por alto y llegar a la superficie de la célula solo con las modificaciones adquiridas en el RE. La naturaleza, e incluso la existencia, de esta ruta «no convencional» de secreción, no es aceptada universalmente y no está claro por qué sólo algunas proteínas serían capaces de acceder a



**Figura 2.** Lo que hace el aparato de Golgi. Desde la perspectiva de la célula, éste se puede considerar como una caja negra con material que entra desde el RE o endosomas, y luego sale modificado con diversas consecuencias. **a)** Clasificación. Proteínas de secreción o de membrana recientemente sintetizadas llegan a la cara *cis* del Golgi desde el RE en vesículas recubiertas con proteínas de tipo COPII y se distribuyen desde la cara *trans* del Golgi a los otros orgánulos de la célula. Vesículas revestidas en la proteína COP I recuperan proteínas residentes del RE, y se cree, que así permiten reciclar enzimas del Golgi desde las últimas cisternas hacia a los primeros compartimentos. **b)** Las proteínas recientemente elaboradas en el RE reciben una serie de modificaciones post-traduccionales a medida que avanzan a través de la pila del Golgi, como se ilustra aquí por el tratamiento de los glicanos N-enlazados. **c)** Modificación de la bicapa lipídica. La membrana del RE está compuesta principalmente de fosfolípidos. Los esfingolípidos, tales como esfingomielina en mamíferos, y glicolípidos se hacen en el aparato de Golgi mediante ceramida provista desde el RE; y los niveles de colesterol también aumentan hacia el lado *trans*. Así, la membrana que sale de la *trans*-Golgi es muy diferente en composición a la que llegó desde el RE.

esa ruta. La evidencia de la secreción *no convencional* será más robusta, siempre y cuando su maquinaria en cuestión sea identificada - en especial teniendo en cuenta que la principal proteína reivindicada hasta el momento que se requiere para pasarlo por alto, llamada GRASP, es en sí misma una proteína residente del mismo, con un papel bien establecido en el apilamiento de las cisternas.

Entonces, ¿qué sabemos acerca de la maquinaria específica para el tráfico a través del aparato de Golgi?

Ah, bueno. Esa es una pregunta bastante embarazosa. A pesar de que sabemos lo que llega y sale, se ha debatido durante décadas, y todavía en la actualidad, cómo las proteínas se mueven de un lado al otro de esta organela. El modelo original a partir de micrografías electrónicas es que las cisternas formadas en el lado *cis* «progresan» o «maduran» a través de la pila hasta que se disuelven en el lado *trans* o se fusionan con otra cisterna *trans* pre-existente. Este modelo fue desafiado por la propuesta de que existen vesículas que transportan la carga hacia adelante a través de la pila de cisternas. Aunque el modelo de maduración está de nuevo en la consideración de la mayoría, algunos trabajos recientes han sugerido que existen túbulos entre cisternas que permitirían el movimiento de avance rápido de la carga. También queda por ver si la naturaleza del transporte interno del Golgi tiene implicancias para la forma en que éste lleva a cabo sus funciones fundamentales para la célula.

Un aspecto particularmente poco comprendido es la generación de las vesículas que se mueven desde la porción *trans* de este aparato hacia la membrana plasmática. A diferencia de otros pasos del tráfico, no han sido identificadas proteínas de cubierta, y podrían existir vías redundantes hacia la membrana plasmática, especialmente en los tipos de células polarizadas, tales como las epiteliales y neuronas, donde las proteínas necesarias deben ser entregadas a diferentes partes de la superficie celular. Del mismo modo, parece que hay varias rutas de vuelta desde los endosomas, pero no se resuelven todavía cuántas rutas, qué mecanismos actúan en ello y cuándo arriban al aparato de Golgi.

¿Es igual para los temas no resueltos?

No lo es. Otro es el mecanismo que garantiza que las enzimas residentes del Golgi permanezcan en la pila en lugar de salir con la carga. Hay evidencia de que los dominios transmembrana contribuyen con la retención, pero, cómo diferentes enzimas se dirigen a diferentes partes no se conoce, o incluso cómo él actúa en el dominio transmembrana.

Tampoco está bien entendido como está montada la pila de cisternas individuales, ni la finalidad de la disposición apilada, dado que

## Camillo Golgi (1843-1926)

Camillo Golgi nació en Corteno cerca de Brescia el 07 de julio 1843. Hijo de un médico, él también estudió medicina en la Universidad de Pavia con Paolo Mantegazza (1831-1910) y Giulio Bizzozero (1846-1901) como maestros. Después de graduarse en 1865, continuó trabajando en Pavia en el Hospital de San Mateo. En 1872 aceptó ser el Jefe de Servicios Médicos en el Hospital para enfermos crónicos en Abbiategrosso, y se cree que en el aislamiento de este hospital, en una pequeña cocina convertida en laboratorio, comenzó sus investigaciones sobre el sistema nervioso.

Tras un breve paso por Siena, Golgi regresó en 1881 a la Universidad de Pavia como profesor de *h i s t o l o g í a*, convirtiéndose en el sucesor de Bizzozero, su maestro.

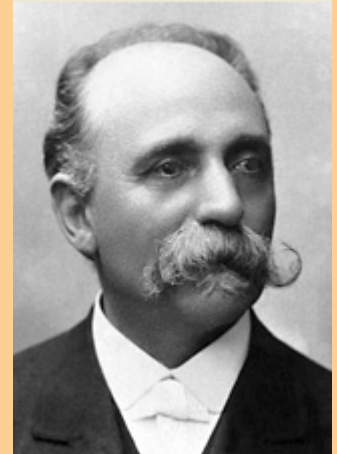
Golgi fue un famoso maestro, su laboratorio estaba abierto a cualquiera deseoso de hacer investigación. Aunque en realidad, nunca practicó la medicina, dirigió el Departamento de Patología General en el Hospital San Mateo y el *Instituto Sieroterapico-Vaccinogeno* de la Provincia de Pavia. Además fue Rector de la Universidad de Pavia durante mucho tiempo, y también senador del Reino de Italia.

Si bien ya era un hombre mayor durante la Primera Guerra Mundial, asumió la responsabilidad del hospital militar de Pavia, donde creó un centro neuropatológico y terapéutico-mecano para el estudio y tratamiento de las lesiones nerviosas periféricas y para la rehabilitación de los heridos.

Sin embargo, su obra de mayor importancia fue un revolucionario método de tinción de estructuras celulares con una solución débil de nitrato de plata. Golgi mismo era muy modesto y reticente sobre su trabajo y no se sabe el momento exacto en que hizo esta invención. A lo largo de su vida, sin embargo, él continuó trabajando en esta línea, modificando y mejorando esta técnica.

Golgi recibió los más altos honores y premios en reconocimiento a su trabajo. Compartió el Premio Nobel de 1906, con Santiago Ramón y Cajal por sus trabajos sobre la estructura del sistema nervioso.

Murió en Pavia el 21 de enero de 1926.



no es una característica universal de todos ellos. De hecho, la cuestión de cómo y por qué éste varía entre los organismos, se espera se resuelva cuanto más se explora otras especies fuera de los dos reinos de la vida de laboratorio, las levaduras y las células HeLa.

Cierto transporte de lípidos puede ocurrir a través de rutas no vesiculares, como sitios de contacto que pueden verse a menudo entre el *trans*-Golgi y RE (véase, por ejemplo, la Figura 1a), además de algunas proteínas de transporte de esteroles y ceramida que tienen dominios de unión para ambas organelas. Sin embargo, los componentes y la ubicuidad de estos contactos siguen siendo enigmáticos. En células de mamíferos, las cintas y sacos del aparato de Golgi se fragmentan durante la mitosis para facilitar la distribución igual entre las células hijas, lo que indica que su estructura puede ser regulada. Por último, están las cuestiones generales referidas a la homeostasis y la escala, que se aplican a todas las estructuras celulares (como se discutió recientemente en *BMC Biology* por Wallace Marshall). En el caso del aparato de Golgi debe haber mecanismos homeostáticos que subyacen a la regularidad en tamaño y forma según la especie.

### ¿Hay esperanza para la resolución de los problemas en la estructura del aparato de Golgi y su función?

Max Planck, argumentó que una verdad científica sólo triunfa cuando sus oponentes eventualmente mueren, pero creo que los avances tecnológicos nos salvarán de lo que de otra manera, estimo sería una larga espera. En particular, los últimos avances en microscopía de super-resolución mantienen la promesa de resolver con claridad la distribución de la carga, enzimas residentes y la maquinaria de tráfico dentro de las cisternas individuales, e incluso seguirlo en el tiempo en células vivas.

Además, la mejora de los métodos de preparación de muestras para microscopía electrónica, combinada con la tomografía, proporcionan nuevas oportunidades para comprender la estructura del Golgi (Figura 1b).

Puede ser difícil localizar proteínas específicas en las secciones gruesas, pero han habido avances recientes estudiando secciones congeladas no-fijadas en las que se puede llegar a reconocer densidad de proteínas correspondientes a estructuras recientemente resueltas de los componentes del tráfico. En última instancia, un conocimiento a nivel molecular del mecanismo tendrá que ir más allá de los estudios descriptivos hacia la reconstitución bioquímica de la función in vitro del Golgi. Este es un desafío de enormes proporciones que pocos laboratorios, si es que los hay, están adoptando, pero puede ser que se estén dando pasos concretos de manera aislada, como biólogos estructurales que recientemente han tenido éxito considerable al

lograr expresar componentes de transporte de membrana recombinantes; lo que será muy valioso para los ensayos in vitro.

### ¿Nos puede ayudar la genética?

Gran parte de la maquinaria molecular de esta organela fue identificada por ensayos bioquímicos y la genética de levaduras. Más recientemente, mediante la búsqueda en todo el genoma con ARN de interferencia, se han identificado en las células de animales unos pocos componentes adicionales que se omitieron o están ausentes en las levaduras. Más aún, la causa de un número mayor de enfermedades genéticas raras son atribuidas a alelos nulos de genes que codifican sus proteínas. Parece que la pérdida de estas proteínas que se expresan de forma ubicua y bien conservada en la evolución da como resultado defectos que, aunque graves, no son letales para la célula pero dan lugar a niveles reducidos de glicosilación. Esto sugiere que la maquinaria del Golgi no se requiere para el tráfico de base, pero sí para asegurar la máxima eficiencia de esta función, especialmente cuando están siendo secretadas grandes cantidades de material.

Es evidente que gran parte del aparato de Golgi sigue siendo un misterio más de 110 años después de su descubrimiento, sin duda un reflejo de su complejidad y no de la calidad de la investigación en este campo. Dado su papel central en el tráfico de membranas y el creciente número de relaciones con enfermedades humanas, resolver estas cuestiones abrirá seguramente una nueva puerta a la comprensión de los mecanismos fundamentales de la biología eucariota.

### Bibliografía recomendada

Giuliani, F. y otros. 2011. Unconventional secretion: a stress on GRASP. *Curr Opin Cell Biol.* Vol. 23, pp. 498-504.

Glick, B. S. y Luini, A. 2011. Models for Golgi traffic: a critical assessment. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*

Hughson, F. M. y Reinisch, K.M. 2010. Structure and mechanism in membrane trafficking. *Curr Opin Cell Biol.* Vol. 22, pp. 454-460. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2910180/?tool=pubmed>

Lowe, M. 2011. Structural organization of the Golgi apparatus. *Curr Opin Cell Biol.* Vol. 23, pp. 85-93.

Marshall, W. F. 2011. Origins of cellular geometry. *BMC Biol.* Vol. 9, pp. 57. Disponible en <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/9/57>

Scott, E. y otros. 2009. Journeys through the Golgi—taking stock in a new era. *J Cell Biol.* Vol. 187, pp. 449-453. Disponible en: <http://jcb.rupress.org/content/187/4/449.full.pdf+html>

Smits, P. y otros. 2010. Lethal skeletal dysplasia in mice and humans lacking the golgin GMAP-210. *N Engl J Med.* Vol. 362, pp. 206-216. Disponible: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0900158>

Toomre, D. y Bewersdorf, J. 2010. A new wave of cellular imaging. *Annu Rev Cell Dev Biol.* Vol. 26, pp. 285-314.

van Meer, G. y otros. 2008. Membrane lipids: where they are and how they behave. *Nat Rev Mol Cell Biol.* Vol. 9, pp. 112-124.